· 论著 ·

卡托普利抑制试验在原发性醛固酮增多症诊断、分型以及临床转归中的应用

谭璐[1]，陈涛[1]，高洪蛟[2]，陈彦希[1]，任艳[1*]

1.610041 四川省成都市，四川大学华西医院内分泌代谢科 肾上腺疾病中心
2.563000 贵州省遵义市，贵州省遵义市第一人民医院内分泌代谢科
*通信作者：任艳，主任医师 / 教授；邮箱：renyan922@163.com

【摘要】 **背景** 原发性醛固酮增多症（PA）作为继发性高血压中发病率最高、心脑血管危害大但手术后治愈率高的疾病，已被各大高血压指南推荐扩大筛查、早期诊断和治疗。但该类患者的确诊、分型和治疗后临床转归判定方式繁多且存在较多争议。卡托普利抑制试验（CCT）因其便捷、安全可直接用于社区、门诊进行，期望 CCT 能对 PA 患者进行全程管理以改善预后。**目的** 探究 CCT 对 PA 的诊断效能、分型判定以及临床转归的判断能力。**方法** 选取 2020-10-01 至 2022-12-30 在四川大学华西医院内分泌代谢科接受内分泌性高血压病因筛查并登记的 824 例患者为研究对象。经筛选后最终 370 例患者纳入研究，其中 123 例原发性高血压（EH）患者纳入 EH 组，247 例 PA 患者分别纳入单侧醛固酮瘤（APA）组 81 例、特发性醛固酮增多症（IHA）组 55 例和未分型 PA（u-PA）组 111 例。比较 4 组间差异并绘制 CCT 后各指标及联合诊断 PA 的受试者工作特征（ROC）曲线，确定最佳截断值。其次绘制 CCT 后各指标诊断 APA 和 IHA 亚型的 ROC 曲线，计算 ROC 曲线下面积（AUC）评估 CCT 对 APA 和 IHA 的分型判断能力。最后根据术后临床结局将单侧肾上腺切除患者分为 3 组：未缓解组 11 例、临床改善组 27 例和临床缓解组 54 例，比较 3 组间差异并判断 CCT 对 APA 患者术后临床转归的判断能力。**结果** CCT 后血浆醛固酮浓度（PAC）对 PA 的诊断效能最高（AUC=0.921，95%*CI*=0.893~0.950），最佳截断值为 11.7 ng/dL，灵敏度、特异度分别为 84.6% 和 86.0%；CCT 后醛固酮 / 肾素比值（ARR）对 PA 也有较好的诊断效能（AUC=0.868，95%*CI*=0.823~0.923），最佳截断值为 2.8（ng/dL）/（mU/L），灵敏度、特异度分别为 82.2% 和 81.0%。CCT 后 PAC>17.0 ng/dL 可协助诊断 APA 亚型，CCT 后 PAC<11.7 ng/dL 同时 ARR<2.8（ng/dL）/（mU/L）的患者可排除 APA 亚型。CCT 后 PAC 抑制率和术后 PAC 较基线下降率对判断患者生化缓解情况效能低，CCT 后 PAC 或 CCT 后 ARR 更能反应术后生化缓解情况。**结论** CCT 可全程用于 PA 患者的诊断、分型和临床转归评价，CCT 后 PAC 及 CCT 后 ARR 诊断 PA 的最佳截断值分别为 11.7 ng/dL 和 2.8（ng/dL）/（mU/L），也可用于 APA 的分型判断以及术后生化缓解的判断。CCT 前采血检验临床意义小，可适当简化流程。

【关键词】 原发性醛固酮增多症；卡托普利；卡托普利抑制试验；单侧醛固酮瘤；醛固酮 / 肾素比值；受试者工作特征曲线

【中图分类号】 R 586.24　【文献标识码】 A　DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0839

Application of Captopril Challenge Test in Diagnosis，Classification and Clinical Outcomes of Primary Aldosteronism

TAN Lu[1]，*CHEN Tao*[1]，*GAO Hongjiao*[2]，*CHEN Yanxi*[1]，*REN Yan*[1*]

1.*Department of Endocrinology and Metabolism/Adrenal Center*，*West China Hospital*，*Sichuan University*，*Chengdu* 610041，*China*

2.*Department of Endocrinology and Metabolism*，*the First People's Hospital of Zunyi*，*Zunyi* 563000，*China*

**Corresponding author*：*REN Yan*，*Professor*；*E-mail*：*renyan922@163.com*

【Abstract】 **Background** Primary hyperaldosteronism（PA）has been recommended by numerous hypertension

基金项目：国家重点研发计划（2021YFC2501601）；四川省科技厅重点研发项目（23ZDYF2116）

引用本文：谭璐，陈涛，高洪蛟，等．卡托普利抑制试验在原发性醛固酮增多症诊断、分型以及临床转归中的应用［J］．中国全科医学，2024. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0839.［Epub ahead of print］.［www.chinagp.net］

TAN L，CHEN T，GAO H J，et al. Application of captopril challenge test in diagnosis，classification and clinical outcomes of primary aldosteronism［J］. Chinese General Practice，2024.［Epub ahead of print］.

guidelines to expand screening, early diagnosis and treatment, as a secondary hypertension disease with the highest incidence, great cardiovascular and cerebrovascular dangers but high cure rate after surgery. However, the diagnosis, classification and clinical outcomes evaluation of these patients are varied and controversial. Captopril challenge test (CCT) is expected to provide whole-course management for PA patients because it is convenient, safe and can be used directly in the community or outpatient clinic. **Objective** To explore the diagnostic efficacy, classification and biochemical remission assessment of CCT in patients with PA. **Method** After screening, 247 patients with PA and 123 patients with essential hypertension (EH) were enrolled, and PA was classified into aldosterone-producing adenoma (APA, 81 patients), idiopathic hyperaldosteronism (IHA, 55 patients), and uncategorized PA (u-PA, 111 patients). The differences among the four groups were compared and the receiver operating characteristic (ROC) curve analysis showed the diagnostic performance for the prediction of PA. Secondly, the ROC curves of each post-CCT index for APA and IHA respectively were plotted. Finally, according to the postoperative clinical outcomes, the patients with unilateral adrenal resection were divided into three groups: clinical remission, clinical improvement, and no remission group. The difference between the three groups was compared, and the cut-off point of biochemical remission of CCT in APA patients was analyzed. **Results** post-CCT plasma aldosterone concentration (PAC) level has the highest diagnostic efficiency for PA (AUC=0.921, 95%*CI*=0.893-0.950), and the cut-off is 11.7 ng/dL. The sensitivity and specificity respectively are 84.6% and 86%. The post-CCT aldosterone to renin ratio (ARR) also had a good diagnostic efficacy for PA (AUC=0.868, 95%*CI*=0.823-0.923). The cut-off was 2.8 (ng/dL) / (mU/L), and the sensitivity and specificity respectively were 87.1% and 81%. post-CCT PAC>17ng/dl can assist in the diagnosis of APA subtypes. When post-CCT PAC<11.7ng/dL combined with post-CCT ARR< 2.8 (ng/dL) / (mU/L), APA was almost excluded. The inhibition rate of PAC after CCT and the PAC remission rate after surgery were less effective in judging the biochemical remission assessment of APA, and post-CCT PAC<11.7 ng/dl or post-CCT ARR<2.8 (ng/dL) / (mU/L) could better. **Conclusion** CCT can be used throughout the diagnosis, classification and clinical outcomes evaluation of PA patients. post-CCT PAC 11.7 ng/dL and post-CCT ARR 2.8 (ng/dL) / (mU/L) are good cut-off for the diagnosis, and can also be used for the classification of APA and the judgment of postoperative biochemical remission. Secondly, detection before CCT has little clinical significance and can simplify the process.

【Key words】 Primary aldosteronism; Captopril; Captopril challenge test; Aldosterone-producing adenoma; Aldosterone to renin ratio; Receiver operating characteristic curve

原发性醛固酮增多症（primary aldosteronism，PA）是可治愈性高血压疾病中最常见的病因[1]，比原发性高血压（essential hypertension，EH）患者有更高的心、脑、肾器官危害[2]，而 PA 患者经过手术后治疗，80% 的患者血压和电解质紊乱得到改善[3]。故现在国内外 PA 指南均不断扩大高风险人群筛查[4]，以期改善高血压人群的预后。目前 PA 的确诊方法主要为卡托普利抑制试验（captopril challenge test，CCT）、盐水负荷试验（saline infusion test，SIT）、氟氢可的松试验。目前临床上氟氢可的松试验因缺少相关药物国内较少开展，SIT 尤其是坐位盐水的诊断价值高[5]。CCT 方法简单，花费低，安全性高，尤其可以在大部分心肾功能不全的患者中安全进行，故在临床应用广泛[4，6]。目前各中心研究在 CCT 对 PA 的诊断阈值上存在一定争议，且有研究提示 CCT 可参与 PA 的分型判定以及单侧醛固酮瘤（aldosterone-producing adenoma，APA）患者手术后临床转归分析，但国内相关研究较少。因此，本研究探索了 CCT 在 PA 患者的诊断、分型以及预后转归方面的应用价值及准确性，以期为 PA 患者全程管理提供依据。

1　对象与方法

1.1　研究对象

回顾性选取 2020-10-01—2022-12-30 在四川大学华西医院内分泌代谢科接受内分泌性高血压病因筛查并登记的 824 例患者为研究对象，所有受试者均签署知情同意书。本研究已通过四川大学华西医院伦理委员会批准（伦理号：2022 年审 1197 号）。

排除标准：（1）合并中度以上肝肾功能不全；（2）登记入组前 3 年内合并恶性肿瘤病史；（3）登记入组前 3 个月内发生严重急性心血管疾病者（急性心肌梗死、脑卒中、冠脉手术）；（4）妊娠、哺乳期妇女；（5）目前正在服用口服类固醇激素、避孕药、甘草等药物。

1.2　PA 诊断标准

依据中国医学会内分泌分会（chinese society of endocrinology，CSE）发布的《原发性醛固酮增多症诊断治疗的专家共识（2020 版）》（以下简称 CSE 共识）[7]，筛查前依据指南停用所有影响筛查的药物[4，7]。依据本中心既往研究，初筛醛固酮 / 肾素比值（aldosterone to renin ratio，ARR）>2.4（ng/dL）/（mU/L）为初筛阳性[8]，

所有纳入患者均需完善 SIT 和 CCT。根据 SIT 结果确定 PA 人群：SIT 后血浆醛固酮浓度（plasma aldosterone concentration，PAC）>10 ng/dL 确诊为 PA，PAC<5 ng/dL 且排除其他继发性高血压疾病者诊断为 EH，SIT 后 PAC 为 5~10 ng/dL 者界定为灰区不纳入研究。

CCT 流程：患者非卧位 2 h 后，约 8：00 口服 50 mg 卡托普利，服药前和服药 2 h 后采血，分别检测 PAC、直接肾素浓度（direct rennin concentration，DRC）、ARR、血钾，在此期间患者保持非卧位、空腹。

SIT 流程：患者坐位 2 h 后，约 8：00 开始静脉滴注 500 mL/h 生理盐水，连续输注 4 h，输液前和输液 4 h 后采血，分别检测 PAC、DRC、ARR、血钾，在此期间患者保持坐位、空腹。

1.3 双侧肾上腺静脉采血（adrenal venous sampling，AVS）

所有有手术意愿且手术可行的患者，肾上腺 CT 提示单侧或双侧肾上腺形态异常，均完善促肾上腺皮质激素（adreno cortico tropic hormone，ACTH）持续静脉滴注下非同步 AVS。若 <35 岁患者合并自发性低钾血症、醛固酮大量分泌且 CT 符合单侧腺瘤，可无需进行 AVS，直接行单侧肾上腺切除术[4，7]。采血成功标志：肾上腺静脉与下腔静脉皮质醇比值 >3，优势侧醛固酮皮质醇比值与非优势侧醛固酮皮质醇比值之比 >4 提示有优势侧，建议有优势侧患者接受优势侧肾上腺切除术，无优势侧患者纳入特发性醛固酮增多症（idiopathic hyperaldosteronism，IHA）组接受盐皮质激素受体拮抗剂（mineralcorticoid receptor antagonists，MRAs）治疗。采血失败患者均纳入未分型 PA（uncategorized PA，u-PA）组。

1.4 APA 诊断及分组

根据原发性醛固酮增多症术后结局（primary aldosteronism surgery outcomes，PASO）研究可采用 CCT 相关指标评估手术效果，CCT 后 PAC 抑制率 >30% 提示生化缓解；若 CCT 后 PAC 抑制率≤ 30%，但 PAC 比术前基线降低≥ 50% 可视为生化改善[3]。患者接受单侧肾上腺切除术并进行术后 6 个月随访，随访结果根据 PASO 临床标准分组：（1）临床缓解组无需降压药物控制，血压正常；（2）临床改善组比术前使用较少降压药物维持血压，或使用相同量或较少降压药物时血压降低；（3）未缓解组血压不变或升高，同时服用相同量或增加剂量的降压药物。随访临床缓解和临床改善纳入 APA 组，未缓解患者纳入 u-PA 组。

1.5 观察指标

收集患者的一般资料（性别、年龄、身高、体质量、最高血压、高血压病程）、肾功能、电解质、手术前后 PAC、DRC、ARR、血钾。PAC 和 DRC 由 LIAISON 全自动化学发光免疫分析仪分析，检测试剂盒购自意大利 Diasorin 公司。PAC 批内变异度 2.1%~4.2%，批间变异度 5.8%~10.8%；DRC 批内变异度 2.1%~4.9%，批间变异度 6.8%~13.0%。PAC 的参考范围（卧位：3~23.6 ng/dL，立位：3.0~35.3 ng/dL）；DRC 的参考范围（卧位：2.8~39.9 mU/L，立位：4.4~46.1 mU/L）。

1.6 统计学方法

采用软件 SPSS 27.0 进行统计学分析，符合正态分布的计量资料以（$\bar{x} \pm s$）表示，组间比较采用单因素方差分析和 Bonferroni 分析；非正态分布的计量资料以 M（P_{25}，P_{75}）表示，组间比较采用独立样本非参数检验；计数资料以相对数表示，组间比较采用 χ^2 检验 Fisher's 确切概率法。根据 CCT 计算 CCT 后 PAC 抑制率［PAC 抑制率 =（CCT 前 PAC-CCT 后 PAC）/CCT 前 PAC］，并绘制 PAC 抑制率和 CCT 后各指标诊断 PA 的受试者工作特征（receiver operating characteristic，ROC）曲线，并采用 Delong 检验分析各模型下曲线下面积（area under the cure，AUC）的差异，以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 筛选流程

824 例受试者中，符合 CSE 共识 PA 筛查标准的高血压患者 776 人，经检查后排除其他继发性高血压患者 134 例。因 ARR 初筛阴性后拒绝继续完善 CCT 或 SIT 退出研究 190 例；54 例（12.4%）患者接受初筛后可直接确诊为 PA（诊断依据：PAC>20 ng/dL，DRC 低于正常下限），其中 18 例拒绝继续完善 SIT 和 CCT，最终 434 例患者筛查阳性并接受 SIT 和 CCT 检查。根据 SIT 检查结果，最终 370 例患者纳入研究比较，其中 EH 组 123 例，APA 组 81 例，IHA 组 55 例，u-PA 组 111 例，筛选流程见图 1。

2.2 一般资料比较

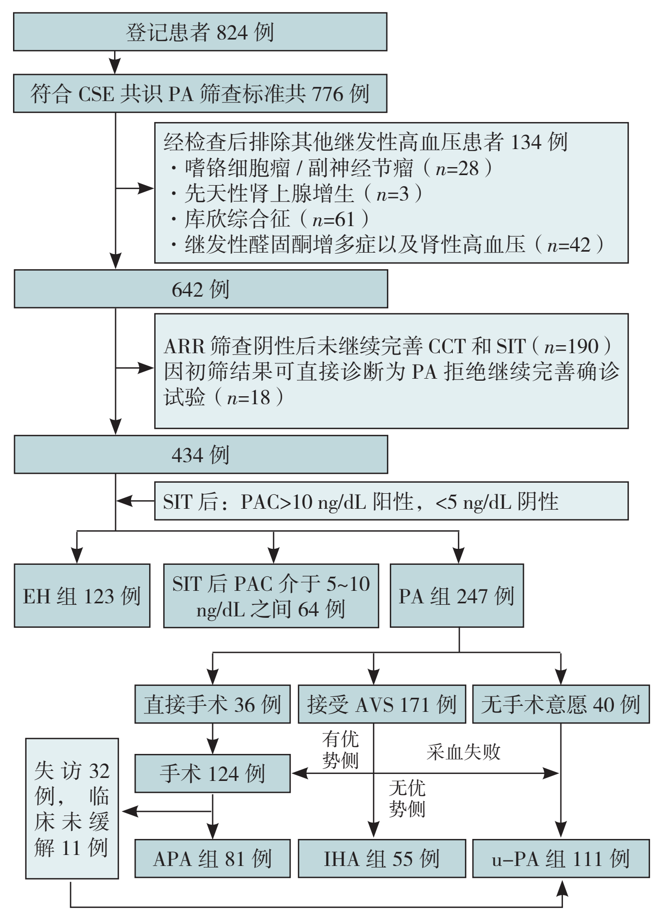
4 组患者 BMI 比较，差异有统计学意义（P<0.05）；4 组患者性别、年龄、最高收缩压、最高舒张压、肌酐、eGFR 比较，差异无统计学意义（P>0.05），见表 1。

2.3 肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统（renin-angiotensin-aldosterone system，RAAS）参数比较

4 组患者的卧立位 RAAS 各参数以及卡托普利试验前后各参数进行单因素方差分析，四组间差异均有统计学意义（P<0.05），见表 2。u-PA 组患者的 DRC、PAC、ARR 参数水平均介于 APA 组和 IHA 组之间。

2.4 CCT 对 PA 的诊断价值

2.4.1 CCT 后各指标对 PA 的诊断效能：因为 DRC 对 PA 绘制 ROC 曲线时检验方向是选择较小的检验结果表示更肯定的检验，而 PAC、ARR 和 PAC 抑



注：CSE= 中华医学会内分泌学分会，PA= 原发性醛固酮增多症，ARR= 醛固酮 / 肾素比值，CCT= 卡托普利抑制试验，SIT= 盐水负荷试验，PAC= 血浆醛固酮浓度，EH= 原发性高血压，AVS= 双侧肾上腺静脉采血，APA= 单侧醛固酮瘤，IHA= 特发性醛固酮增多症，u-PA= 未分型 PA。

图 1 研究对象筛选流程图

Figure 1 Flow chart of population screening

制率的 ROC 曲线检验方向是较大的检验结果表示更肯定的检验，故将 DRC 取倒数后和 PAC、ARR、PAC 抑制率共同绘制 ROC 曲线（图 2A）。CCT 后 PAC、DRC、ARR 和 PAC 抑制率的 ROC 曲线下面积（AUC）分别为 0.921（95%*CI*=0.893~0.950）、0.785（95%*CI*=0.730~0.840）、0.868（95%*CI*=0.823~0.923）、0.737（95%*CI*=0.681~0.793），故上述指标都有一定的诊断效能。CCT 后 PAC 是 PA 的最佳诊断指标，其最佳截断值为 11.7 ng/dL，灵敏度为 84.6%，特异度为 86.0%，阳性预测值为 92.8%，阴性预测值为 73.1%。CCT 后 ARR 对 PA 同样有良好的诊断效能，其最佳截断值为 2.8（ng/dL）/（mU/L），灵敏度为 82.2%，特异度为 81.0%。若以 CSE 指南推荐的 CCT 后 PAC 抑制率取 30% 为截断值，灵敏度为 87.4%，特异度只有 48.0%，CCT 后 PAC 抑制率取 18.7% 有最大约登指数（灵敏度 75.6%，特异度 64.5%），但其灵敏度和特异度均低于 CCT 后 PAC 和 CCT 后 ARR。

2.4.2 CCT 前各指标对 PA 的诊断效能：CCT 前 PAC、ARR 的 AUC 分别为 0.826（95%*CI*=0.785~0.867），0.858（95%*CI*=0.814~0.903）。

2.4.3 CCT 后各指标联合对 PA 的诊断效能：将 CCT 后 PAC 联合 ARR 以及 CCT 后 PAC 联合 ARR、PAC 抑制率分别绘制 PA 的 ROC 曲线（图 2B），其 AUC 分别为 0.925（95%*CI*=0.898~0.952）、0.928（95%*CI*=0.900~0.955）。分别将两个联合指标和 CCT 后 PAC 的 AUC 进行 Delong 检验，CCT 后 PAC 联合 ARR 与 CCT 后 PAC 比较，差异无统计学意义（$Z=-1.610$，$P=0.107$）；PAC 联合 ARR、PAC 抑制率和 CCT 后 PAC 进行比较，差异也无统计学意义（$Z=-0.980$，$P=0.327$）。

2.5 CCT 对 PA 的分型效能

2.5.1 CCT 后各指标对 PA 的分型效能：分别绘制 CCT 后 PAC、PAC 抑制率及 ARR 诊断 APA 和 IHA 的 ROC 曲线（图 3、4），其中 CCT 后 PAC 诊断 APA 的 AUC 为 0.817（95%*CI*=0.768~0.865），最佳截断值为 17 ng/dL，灵敏度为 81.4%，特异度为 68.1%，阳性预测值为 41.7%，阴性预测值为 92.9%（图 3）。CCT 后各指标诊断 IHA 的 ROC 曲线 AUC 均在 0.5~0.6 之间（图 4）。

2.5.2 CCT 联合指标对 PA 的分型效能：虽然 CCT 后 PAC 对 APA 的阳性预测能力低，但两个 PA 诊断最佳截断值同时用于 APA 分型判定可作为 APA 患者的排除

表 1 一般资料比较

Table 1 Comparison of general clinical data

组别	例数	性别（男 / 女）	年龄（岁）	BMI（kg/m^2）	最高收缩压（mmHg）	最高舒张压（mmHg）	肌酐（μmol/L）	eGFR［mL · min^{-1}（1.73 m^2）$^{-1}$］
EH 组	123	47/76	48.9 ± 13.9	25.1 ± 3.7	176 ± 20	97 ± 36	70.52 ± 16.70	96.60 ± 16.05
IHA 组	55	24/31	50.6 ± 10.2	24.9 ± 3.2	177 ± 25	103 ± 31	79.85 ± 16.77	93.89 ± 14.42
APA 组	81	34/47	46.7 ± 9.8	23.9 ± 3.4	177 ± 22	98 ± 35	76.17 ± 36.50	96.34 ± 20.92
u-PA 组	111	51/60	50.8 ± 10.9	23.9 ± 2.9	174 ± 26	93 ± 38	73.36 ± 18.69	93.99 ± 15.90
F（χ^2）值		0.493[a]	2.128	3.427	0.539	0.814	1.103	0.688
P 值		0.687	0.086	0.017	0.656	0.487	0.348	0.560

注：EH= 原发性高血压，IHA= 特发性醛固酮增多症，APA= 单侧醛固酮瘤，u-PA= 原发性醛固酮增多症分型待定，eGFR= 估算的肾小球滤过率；[a] 为 χ^2 值；1 mmHg=0.133 kPa。

标准。CCT 后 PAC<11.7 ng/dL 同时 CCT 后 ARR<2.8（ng/dL）/（mU/L）对 APA 阴性预测值可达 100%。

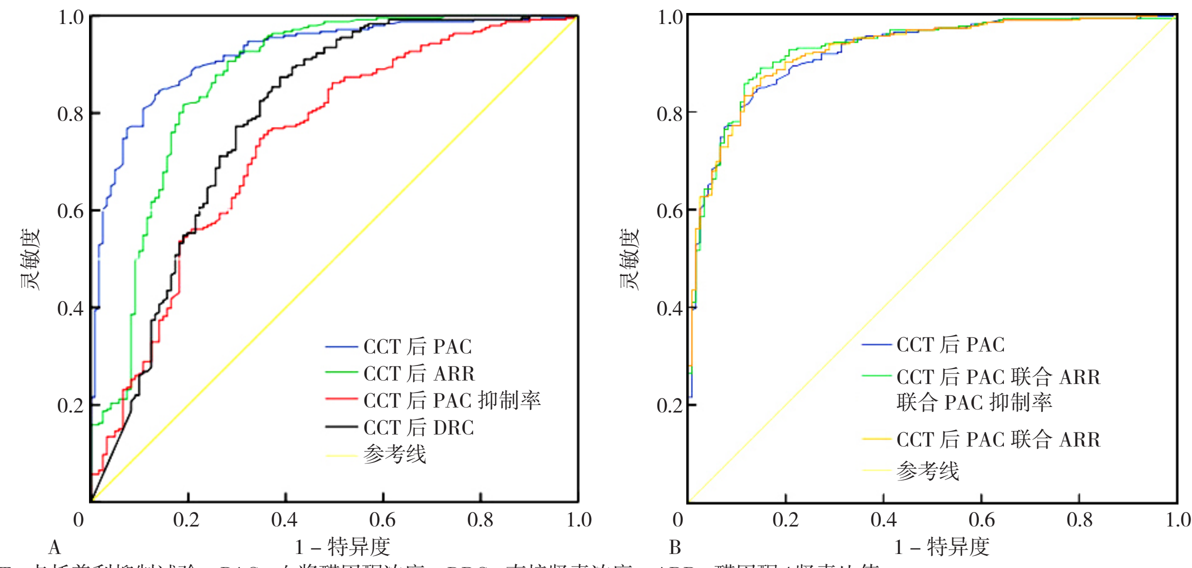
2.6 **CCT 对 APA 术后临床转归判断**

247 例 PA 患者中接受手术 124 例，接受术后随访患者 92 例，其中术后未缓解组 11 例，APA 组 81 例包括临床改善组 27 例和临床缓解组 54 例。3 组患者年龄、高血压病程、立位 PAC、立位 ARR、术前血钾、CCT 后 PAC、CCT 后 ARR 比较，差异有统计学意义（$P<0.05$）；3 组患者性别、立位 DRC 比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），见表 3。

根据 PASO 临床结局标准分组，经手术治疗后有效率可达 88.04%（81/92）。术后接受随访的 92 例患者中有 78 人进行卡托普利试验。以 PASO 生化结局标准对本研究人群进行分析判断：（1）CCT 后 PAC 抑制率 >30% 以上患者仅 18%（14/78）；（2）有 80.76%（63/78）患者术后 PAC 水平较术前降低 50%；（3）有 87.18%（68/78）患者经 CCT 后 PAC<11.7 ng/dL；（4）89.74%（70/78）患者 CCT 后 ARR<2.8（ng/dL）/（mU/L）。

3 讨论

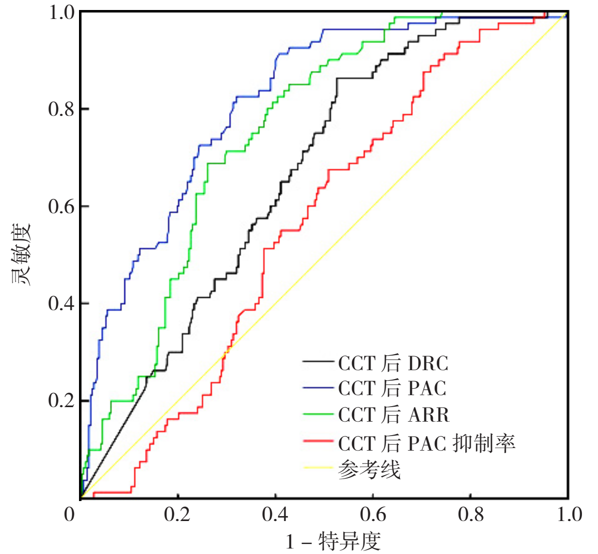
CCT 因其简便、花费低、安全性高，尤其可以在



注：CCT= 卡托普利抑制试验，PAC= 血浆醛固酮浓度，DRC= 直接肾素浓度，ARR= 醛固酮 / 肾素比值。

图 2 CCT 后各指标及联合诊断 PA 的 ROC 曲线

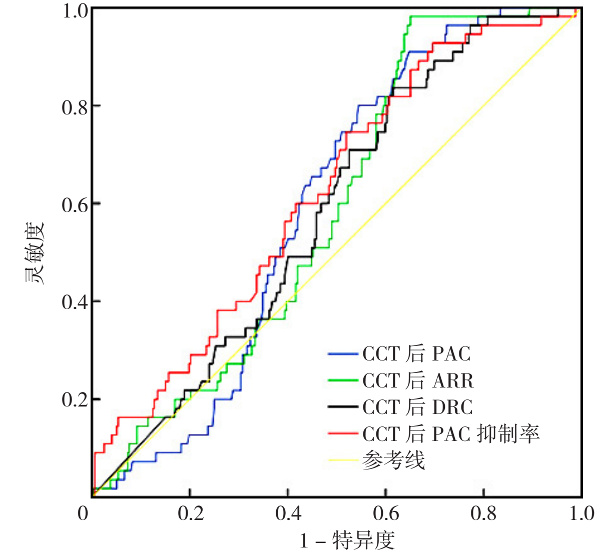
Figure 2 ROC curves of independent and combined post-CCT index for PA diagnosis



注：CCT= 卡托普利抑制试验，PAC= 血浆醛固酮浓度，DRC= 直接肾素浓度，ARR= 醛固酮 / 肾素比值。

图 3 CCT 后各指标诊断 APA 的 ROC 曲线

Figure 3 ROC curves of post-CCT index in APA patients



注：CCT= 卡托普利抑制试验，PAC= 血浆醛固酮浓度，DRC= 直接肾素浓度，ARR= 醛固酮 / 肾素比值。

图 4 CCT 后各指标诊断 IHA 的 ROC 曲线

Figure 4 ROC curves of post-CCT index in IHA patients



表 2 RAAS 结果比较［M（P_{25}，P_{75}）］
Table 2 Comparison of RAAS among the four groups

组别	例数	卧位				立位			
		DRC（mU/L）	PAC（ng/dL）	ARR［（ng/dL）/（mU/L）］	K（mmol/L）	DRC（mU/L）	PAC（ng/dL）	ARR［（ng/dL）/（mU/L）］	K（mmol/L）
EH 组	123	4.19（0.88，13.45）	8.47（6.10，11.20）	2.33（0.78，9.18）	3.76（3.61，3.98）	14.88（4.26，37.73）	12.00（9.14，16.40）	0.91（0.38，2.57）	3.86（3.46，4.02）
IHA 组	55	0.87（0.10，1.60）	13.95（10.32，22.77）	17.65（9.05，99.25）	3.55（3.39，3.77）	3.22（1.15，5.63）	17.90（12.80，27.70）	6.46（3.04，19.34）	3.71（3.38，4.05）
APA 组	81	0.10（0.10，1.27）	35.10（22.30，51.30）	133.10（23.30，393.00）	3.07（2.89，3.39）	1.65（0.79，3.13）	28.00（18.40，44.00）	16.76（7.15，55.48）	3.21（2.35，3.53）
u-PA 组	111	0.98（0.10，1.66）	19.35（11.65，27.87）	21.80（8.79，84.30）	3.48（3.14，3.77）	2.67（0.95，6.47）	20.30（13.60，30.30）	7.36（2.94，21.61）	3.60（3.15，3.86）
Z 值		31.439	25.677	16.139	29.592	45.286	9.443	3.661	4.776
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.013	0.003

组别	CCT 前				CCT 后			
	DRC（mU/L）	PAC（ng/dL）	ARR［（ng/dL）/（mU/L）］	K（mmol/L）	DRC（mU/L）	PAC（ng/dL）	ARR［（ng/dL）/（mU/L）］	K（mmol/L）
EH 组	11.50（3.09，24.89）	11.35（7.63，15.82）	1.09（0.44，3.99）	3.95（3.66，4.16）	15.74（3.91，61.25）	7.43（5.71，10.20）	0.43（0.11，2.10）	4（3.75，4.21）
IHA 组	2.34（0.86，4.31）	19.20（13.4，27.6）	8.26（4.12，19.47）	3.83（3.64，4.04）	3.06（1.14，6.08	18.20（13.10，25.50）	5.89（2.90，18.03）	3.94（3.60，4.28）
APA 组	1.31（0.55，3.33）	33.95（21.13，51.13）	26.76（9.47，82.78）	3.56（3.28，3.86）	2.16（0.61，4.39）	31.70（18.60，50.50）	16.60（6.47，55.71）	3.73（3.43，3.96）
u-PA 组	2.29（0.72，4.52）	23.00（13.00，32.40）	10.68（4.03，37.76）	3.73（3.48，3.97）	2.39（0.82，7.45）	18.50（12.10，31.60）	8.31（3.23，25.74）	3.80（3.58，4.04）
Z 值	24.114	33.840	7.551	0.755	21.291	40.912	6.696	4.356
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	0.520	<0.001	<0.001	<0.001	0.005

注：DRC= 直接肾素浓度，PAC= 血浆醛固酮浓度，ARR= 醛固酮 / 肾素比值，K= 血钾，CCT= 卡托普利抑制试验。

表 3 单侧肾上腺切除术后的临床参数［M（P_{25}，P_{75}）］
Table 3 Clinical parameters after unilateral adrenalectomy

组别	例数	性别（男 / 女）	年龄［M（P_{25}，P_{75}），岁］	高血压病程［M（P_{25}，P_{75}），月］	立位 DRC［M（P_{25}，P_{75}），mU/L］	立位 PAC［M（P_{25}，P_{75}），ng/dL］	立位 ARR［M（P_{25}，P_{75}），（ng/dL）/（mU/L）］	K（mmol/L）	CCT 后 PAC（ng/dL）	CCT 后 ARR［（ng/dL）/（mU/L）］
临床缓解组	54	19/35	45（39，53）	24（3，111）	15.44（7.16，22.63）	6.34（3.98，9.82）	0.44（0.29，0.76）	4.30（4.05，4.57）	5.03（3.44，6.88）	0.24（0.05，0.49）
临床改善组	27	13/14	50（42，58）	84（36，135）	23.28（5.91，41.3）	8.00（5.69，10.6）	0.32（0.19，1.14）	4.46（4.03，4.55）	7.55（6.29，11.45）	0.28（0.05，1.03）
未缓解组	11	6/5	49（32，53）	60（30，138）	2.21（1.37，4.96）	27.55（23.80，31.07）	14.55（6.16，18.58）	4.15（3.14，4.21）	21.04（22.00，22.40）	8.76（6.02，12.12）
Z（χ^2）值		0.620	4.232	3.268	2.015	35.136	112.080	4.577	39.632	114.684
P 值		0.604	0.007	0.026	0.140	<0.001	<0.001	0.013	<0.001	<0.001

大部分心肾功能不全的患者中安全进行，故在 PA 患者中应用广泛。目前公认的 CCT 为采用坐位，服用 50 mg 卡托普利 2 h 后抽血[9]。但目前对于其诊断效能、分型效能以及临床转归评判中存在许多争议。目前不同的共识推荐的 CCT 对 PA 的诊断指标有三种：CCT 后 PAC 抑制率、CCT 后 PAC 以及 CCT 后 ARR，此外同一诊断指标也有不同的诊断阈值。CCT 对 PA 分型判定和术后转归的生化缓解判定也关注不足。本研究通过分析证实 CCT 在 PA 患者诊断、亚型分型和临床转归评估方面均有良好作用。

本研究推荐采用 CCT 后 PAC 诊断 PA 的最佳截断值为 11.7 ng/dL，次要诊断 CCT 后 ARR 的最佳截断值为 2.8 （ng/dL）/（mU/L）。CSE 共识推荐 CCT 后 PAC 抑制率 <30% 作为 PA 的诊断标准[6，9]，但多项研究显示，CCT 后 ARR 或 PAC 均比 CCT 后 PAC 抑制率更适合诊断中国 PA 患者[11]。CHEN 等[12]比较 674 例患者后认为 CCT 后 ARR 是优于 PAC 抑制率，更适合做 PA 的诊断标准，最佳截断值为 46.2 （ng/dL）/（μg·L^{-1}·h^{-1}），虽然该试验采用 25 mg 卡托普利检测。日本一项纳入 71 例患者的研究推荐 CCT 后 ARR 取 200（pg/

mL）/（ng·L^{-1}·h^{-1}）是诊断PA的最有价值的标准[13]。

越来越多研究推荐CCT后PAC作为PA的诊断标准。韩国一项研究比较了64例PA患者，证实了CCT后PAC的诊断性能优于CCT后ARR，CCT后PAC的最佳截断值为13 ng/dL[14]。中国重庆原醛研究（Chongqing Primary Aldosteronism Study，CONPASS）团队采用CCT后PAC、ARR及PAC抑制率分别绘制诊断PA的ROC曲线，对应的AUC分别为0.86（95%*CI*=0.83~0.89）、0.78（95%*CI*=0.74~0.82）和0.62（95%*CI*=0.56~0.67），证实CCT后PAC诊断效能最高，推荐CCT后PAC水平为110 ng/L作为诊断PA的最佳截断值[15]，本研究11.7 ng/dL的最佳截断值与之相近。本中心前期曾采用放射免疫法检测证实，CCT后ARR（AUC=0.860，95%*CI*=0.800~0.907）和PAC（AUC=0.881，95%*CI*=0.825~0.924）的诊断价值均高于CCT后PAC抑制率（AUC=0.632，95%*CI*=0.558~0.701），CCT后PAC更适合作为PA的确诊标准[16]。此次，本中心采用化学发光法再次证实，CCT后PAC诊断效能最高。总之，无论是化学发光法还是放射免疫法，CCT后PAC更适合用于PA诊断判定。

在PA的亚型分析中，CCT后PAC和ARR可协助区分APA和非APA患者。日本一项纳入238例患者的研究强推荐CCT后ARR>897（pg/mL）/（ng·L^{-1}·h^{-1}）同时PAC>203 pg/mL用于APA的判定[17]。中国北京一项纳入91例的研究也推荐CCT前ARR和CCT后ARR均能可协助APA分型判定[18]，对应最佳截断值分别为7.12（ng/dL）/（mU/L）（灵敏度35.85%，特异度77.78%）和4.23（ng/dL）/（mU/L）（灵敏度71.43%，特异度62.22%）。当CCT前ARR结合低钾血症病史时，APA的分型诊断效能可提高到80%[18]，但该研究在确诊PA时采用CCT作为诊断标准。本研究纳入的样本量更大，根据SIT作为PA的诊断标准，以临床转归确诊APA，推荐CCT后PAC最佳截断值17 ng/dL（灵敏度为81.4%，特异度为68.1%），可协助APA的诊断。若ARR<2.8（ng/dL）/（mU/L）同时PAC<11.7 ng/dL的情况下，可基本排除APA，不建议该分类下患者积极手术治疗。

CCT对IHA分型判定效果不佳，可能和血管紧张素-Ⅱ受体激动抗体（agonistic autoantibodies against type-1 angiotensin-Ⅱ receptor，AT1AA）滴度相关。AT1AA直接参与PA的发病机制，APA患者抗体滴度是IHA患者体内的2倍，尤其经过CCT后，APA体内AT1AA滴度升高明显，有助于区分APA患者与EH或IHA患者[19]。

CCT同样可用于APA患者接受单侧肾上腺切除术后效果评估。有研究显示，APA患者术后生化缓解会明显高于临床缓解情况，因为PA常常合并EH，术前醛固酮诱导的高血压会持续损伤血管以及肾脏变化并不会伴随手术这一举措立即消失。捷克一项纳入87例患者的研究证实上述观点，该中心术后完全生化成功患者可达到77%，22%可取得部分生化成功，但仅22%患者血压正常化并停用了所有抗高血压药物，65%取得部分临床成功[20]。本研究显示仅18%（14/78）患者CCT后PAC抑制率>30%，因为CCT前的PAC已经明显降低，80.76%（63例患者）术后PAC水平较术前降低50%。所以CCT后PAC抑制率不适合作为中国患者术后缓解指标，将CCT后ARR<2.8（ng/dL）/（mU/L）和CCT后PAC<11.7 ng/dL作为生化缓解的判断指标，更接近临床缓解情况。

本研究进行比较分析，发现CCT前各因子在PA诊断、分型和临床转归中作用弱。在PA的诊断中，CCT前PAC、ARR的ROC曲线AUC均低于CCT后指标。同时，由CCT前PAC计算得出CCT后PAC抑制率诊断效能也劣于CCT后各指标。CCT前指标临床意义小，建议直接省略卡托普利采血前激素检测。

本研究的主要局限性在于u-PA患者占PA患者比例达45%（111/247）。这部分患者的因临床特征，血钾水平及PAC、肾上腺影像学特征更符合IHA，患者在充分了解病情、费用、AVS失败风险及临床获益等情况后，未能接受AVS检查。在亚型分型时，未发现有意义的诊断指标和切点可区分u-PA和IHA，也说明u-PA和IHA可能是一个亚型。

本研究将卡托普利试验应用至原发性醛固酮增多症患者的全程管理中，不限于诊断，还有亚型分类以及术后转归评估，并尽可能使用同一参数同一截断值便于临床记忆和使用。CCT后PAC及CCT后ARR分别取11.7 ng/dL和2.8（ng/dL）/（mU/L）时可协助诊断PA，也是排除APA的分型指标以及术后生化缓解的判断指标。其次，CCT前相关采血和检测临床意义弱，可省略以简化流程、节省费用。

作者贡献：谭璐、陈涛、任艳负责课题设计；谭璐、高洪蛟组织实施、数据整理、统计分析；陈彦希协助数据录入整理；谭璐负责论文起草；陈涛、任艳负责论文修订；任艳对最终版本负责。

本文无利益冲突。

谭璐：https://orcid.org/0009-0009-9412-1789

参考文献

[1] XU Z X，YANG J，HU J B，et al. Primary aldosteronism in patients in China with recently detected hypertension[J]. J Am Coll Cardiol，2020，75（16）：1913-1922. DOI：10.1016/j.jacc.2020.02.052.

[2] TURCU A F，YANG J，VAIDYA A. Primary aldosteronism—a



multidimensional syndrome [J]. Nat Rev Endocrinol, 2022, 18: 665-682. DOI: 10.1038/s41574-022-00730-2.

[3] WILLIAMS T A, LENDERS J W M, MULATERO P, et al. Outcomes after adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism: an international consensus on outcome measures and analysis of remission rates in an international cohort [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2017, 5 (9): 689-699. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30135-3.

[4] MULATERO P, MONTICONE S, DEINUM J, et al. Genetics, prevalence, screening and confirmation of primary aldosteronism: a position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of The European Society of Hypertension [J]. J Hypertens, 2020, 38 (10): 1919-1928. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002510.

[5] KANEKO H, UMAKOSHI H, ISHIHARA Y, et al. Seated saline infusion test in predicting subtype diagnosis of primary aldosteronism [J]. Clin Endocrinol, 2019, 91 (6): 737-742. DOI: 10.1111/cen.14111.

[6] JAHAN S, YANG J, HU J B, et al. Captopril challenge test: an underutilized test in the diagnosis of primary aldosteronism [J]. Endocr Connect, 2024, 13 (3): e230445. DOI: 10.1530/EC-23-0445.

[7] 王卫庆.原发性醛固酮增多症诊断治疗的专家共识(2020版)[J].中华内分泌代谢杂志,2020,36(9):727-736. DOI:10.3760/cma.j.cn311282-20200615-00444.

[8] 唐佳,陈涛,谭璐,等.采用化学发光法测定的立位醛固酮与肾素比值筛查四川省高血压人群中原发性醛固酮增多症的切点[J].中华高血压杂志,2023,31(3):241-246. DOI:10.16439/j.issn.1673-7245.2023.03.009.

[9] XIANG Q, WANG W, CHEN T, et al. The value of the post-captopril aldosterone/renin ratio for the diagnosis of primary aldosteronism and the influential factors: a meta-analysis [J]. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst, 2020, 21 (4): 1470320320972032. DOI: 10.1177/1470320320972032.

[10] FUNDER J W, CAREY R M, MANTERO F, et al. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an endocrine society clinical practice guideline [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101 (5): 1889-1916. DOI: 10.1210/jc.2015-4061.

[11] ZHU K Y, ZHANG Y, ZHANG W J, et al. The captopril challenge test for diagnosing primary Aldosteronism in a Chinese population [J]. BMC Endocr Disord, 2019, 19 (1): 65. DOI: 10.1186/s12902-019-0390-3.

[12] CHEN S, ZENG Z P, SONG A L, et al. The application of captopril challenge test in the diagnosis of primary aldosteronism [J]. Zhonghua Nei Ke Za Zhi, 2017, 56 (6): 402-408. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.06.004.

[13] KIDOGUCHI S, SUGANO N, HAYASHI-ISHIKAWA N, et al. The characteristics of captopril challenge test-positive patients using various criteria [J]. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst, 2019, 20 (3): 1470320319870891. DOI: 10.1177/1470320319870891.

[14] KIM J H, PARK K S, HONG A R, et al. Diagnostic role of captopril challenge test in Korean subjects with high aldosterone-to-renin ratios [J]. Endocrinol Metab, 2016, 31 (2): 277-283. DOI: 10.3803/EnM.2016.31.2.277.

[15] LUO Y, HE W W, CHENG Q F, et al. Re-evaluation of the diagnostic value and optimal cutoff point of captopril challenge test in diagnosis of primary aldosteronism [J]. Zhonghua Nei Ke Za Zhi, 2022, 61 (1): 60-65. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20210331-00254.

[16] CHEN S H, LUO P Y, YU Y R. The diagnostic value of captopril challenge test for primary aldosteronism [J]. Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 2021, 52 (1): 134-141. DOI: 10.12182/20201260301.

[17] WADA N, MIYOSHI A, USUBUCHI H, et al. Prediction of unilateral hyperaldosteronism on adrenal vein sampling using captopril challenge test in patients with primary aldosteronism [J]. Endocr J, 2021, 68 (1): 45-51. DOI: 10.1507/endocrj.EJ20-0329.

[18] DONG B, MA X W, GUO X H, et al. Clinical value of captopril test in noninvasive diagnosis of aldosterone-producing adenoma[J]. Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 2021, 53(6): 1128-1132. DOI: 10.19723/j.issn.1671-167X.2021.06.020.

[19] ROSSITTO G, REGOLISTI G, ROSSI E, et al. Elevation of angiotensin-II type-1-receptor autoantibodies titer in primary aldosteronism as a result of aldosterone-producing adenoma [J]. Hypertension, 2013, 61 (2): 526-533. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.202945.

[20] HARTMANN I, HRUSKA F, VACLAVIK J, et al. Hypertension outcomes of adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism [J]. Endocrine, 2022, 76 (1): 142-150. DOI: 10.1007/s12020-022-02988-y.

(收稿日期:2023-12-21;修回日期:2024-01-28)
(本文编辑:康艳辉)